

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. Februar 2020

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Larotrectinib

veröffentlicht am 15. Januar 2020
Vorgangsnummer 2019-10-15-D-495
IQWiG Bericht Nr. 866

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Larotrectinib (Vitrakvi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Larotrectinib (Vitrakvi®) ist das erste Verfahren in einer Indikation, die primär durch eine molekulare Alteration in den Tumorzellen bestimmt wird. Larotrectinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion eingesetzt. Es ist zugelassen bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

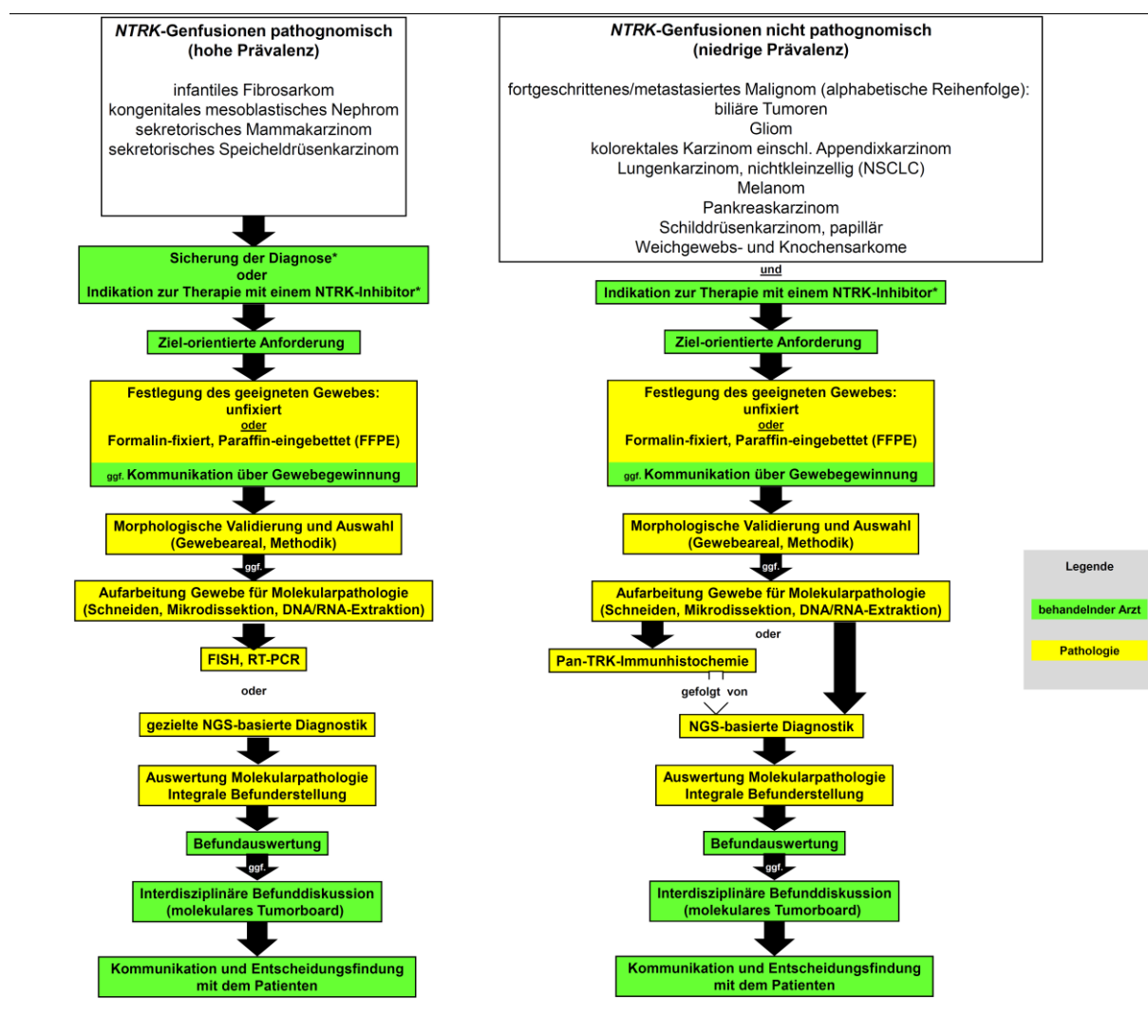
- Als ZVT sehen wir „bestverfügbare Therapie“ und nicht „Best Supportive Care“. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen.
- In der Diagnostik unterscheiden wir
 - Malignome mit hoher Prävalenz von *ETV6-NTRK3* Translokationen
 - Malignome mit niedriger Prävalenz von *NTRK1-3* Translokationen und unterschiedlichen Fusionsgenen
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind Daten aus drei internationalen, multizentrischen, einarmigen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen in Bezug auf Alter, Tumorlokalisation, Histologie, Vortherapie u. a.
- Larotrectinib führt bei 75% der Patienten zu einer Remission. Remissionsraten sind in den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich. Sie sind durchgehend sehr hoch bei Malignomen mit hoher Prävalenz an *NTRK*-Genfusionen, aber auch bei anderen Lokalisationen wie NSCLC oder Weichgewebstumoren (Sarkomen).
- Die Remissionen sind nachhaltig, der Median des progressionsfreien Überlebens war zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht.
- Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 5% der Patienten auf, nicht bei Kindern und Jugendlichen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Larotrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Larotrectinib ist eine neue, wirksame Therapieoption für Tumorkranke mit nachgewiesenen, erworbenen *NTRK*-Genfusionen in den Tumorzellen. Die Ansprechraten sind hoch, die Wirkung tritt schnell ein. Allerdings ist die Datenlage noch lückenhaft, bedingt durch die Seltenheit dieser Aberrationen, ihre Heterogenität mit Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten mit unterschiedlich aggressiver Biologie und durch die kurze Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudien. Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

2. Einleitung

Voraussetzung für den Einsatz eines NTRK-Inhibitors ist der Nachweis einer *NTRK*-Genfusion. Anders als in der FDA-Zulassung müssen in der EU-Zulassung keine bekannten, erworbenen Resistenzmutationen ausgeschlossen werden. Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik integriert sein. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben Anfang 2019 in einem Positionspapier die verschiedenen Schritte eines integrativen Ansatzes molekularer Diagnostik beschrieben und Anfang 2020 auf das Vorgehen in Bezug auf *NTRK*-Genfusionen angepasst, siehe [Abbildung 1](#) [1, 2].

Abbildung 1: Indikation und Durchführung molekularer Diagnostik zum Nachweis von *NTRK*-Genfusionen



Aus diagnostischer, aber auch aus pathophysiologischer und klinischer Sicht können zwei Krankheitsgruppen unterschieden werden:

Malignome mit Nachweis von *ETV6-NTRK3* (hohe Prävalenz von *NTRK*-Fusionen)

Die chromosomale Translokation $t(12;15)(p13;q25)$ mit dem Fusionsgen *ETV6-NTRK3* wird in bis zu 95% von Patienten mit einem dieser seltenen Malignome nachgewiesen:

- infantiles Fibrosarkom [3]
- kongenitales mesoblastisches Nephrom, insbesondere vom zellulären Subtyp [3]
- sekretorisches Mammakarzinom [4, 5]
- sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (ehemals Mammary Analogue Secretory Carcinoma, MASC) [6, 7]

ETV6 ist ein Transkriptionsfaktor. Das Fusionsgenprodukt stimuliert den MAPK- und den PI3K/AKT-Signalübertragungsweg.

Die Forschung auf diesem Gebiet ist nicht abgeschlossen. Kürzlich wurden *NTRK1*-Fusionen als pathognomonisch für sogenannte „lipofibromatosis-like neural tumors“, beschrieben [8].

Malignome mit Nachweis anderer NTRK-Genfusionen (niedrige Prävalenz von NTRK-Fusionen)

Die erste Genfusion *TPM3-NTRK1* wurde bereits 1982 beim kolorektalen Karzinom publiziert [9]. Bei vielen anderen Malignomen wurden Fusionen der drei Kinasen (*NTRK1*, *NTRK2* und *NTRK3*) mit unterschiedlichen Partnergenen gefunden, bisher wurden über 25 Fusionspartner identifiziert [10 - 12].

Im Kindesalter können Genfusionen von *NTRK1-3* insbesondere bei niedrig- und hochgradigen Gliomen auftreten. Bei hochgradigen Gliomen im ersten Lebensjahr wird in bis zu 30% eine *NTRK*-Fusion nachgewiesen [13, 14]. Auch bei anderen Weichgewebstumoren bei Kindern und Erwachsenen, z. B. gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), Spindelzellsarkomen, undifferenzierten Sarkomen, myoperizytären/myofibroblastischen Tumoren wurden *NTRK*-Genfusionen nachgewiesen.

Während das genetische Bild sehr heterogen ist, ist der dadurch induzierte biochemische Prozess homogener. Die Genfusionen führen zur konstitutiven Aktivierung oder Phosphorylierung der Kinasedomäne von *NTRK* und damit zur Stimulation von Signalübertragungswegen der Zellproliferation und des Überlebens [9].

3. Stand des Wissens

Larotrectinib ist der erste zugelassene Inhibitor von NTRK. Die Zulassung von Larotrectinib erfolgte auf der Basis von drei Phase I/II-Studien [15-19]. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ansprechraten und Ansprechdauer bei Einsatz von Larotrectinib [19, Dossier]

Tumortyp	N ¹	ORR ²	DOR ³	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	ÜLR ⁶
Weichteilsarkom ⁷	21	81	78			
Speicheldrüse	17	88	91			
Infantiles Fibrosarkom	13	92	60			
Schilddrüse	10	70	86			
Primärer ZNS-Tumor ⁸	9	11	n. e. ⁹			
Lunge	7	71	75			
Melanom	7	43	50			
Kolon	6	33	n. e.			
Gastrointestinaler Stromatumor	4	100	67			
Knochensarkom	2	50	0			
Cholangiokarzinom	2	SD ¹² , n. a. ¹⁰	n. z. ¹¹			
Kongenitales mesoblastisches Nephrom	1	100	n. e.			
Appendix	1	SD	n. z.			

Brust	1	PD	n. z.			
Pankreas	1	SD	n. z.			
Alle	102	72	75	64	n. e.	88

¹ N – Anzahl der Patienten;

² ORR – Ansprechrate (Overall Response Rate) in %;

³ DOR – Remissionsdauer (Duration Of Response); Anteil der Patienten in Remission nach 12 Monaten, in %;

⁴ PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; in diese Analyse gingen 93 Patienten ein;

⁵ ÜLZ – mediane Überlebenszeit, in Monaten; in diese Analyse gingen 93 Patienten ein;

⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; in diese Analyse gingen 93 Patienten ein;

⁷ Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RECIST Version 1.1;

⁸ Beurteilung durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von RANO-Kriterien und RECIST Version 1.1;

⁹ n. e. – nicht erreicht;

¹⁰ n. a. – nicht auswertbar;

¹¹ n. z. – nicht zutreffend;

¹² PD – Progress (Progressive Disease), SD – stabile Erkrankung (Stable Disease);

Larotrectinib ist ein hochselektiver TRK-Inhibitor. Er blockiert die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der TRK-Rezeptorfamilie und hemmt die Signaltransduktion. Larotrectinib wurde von der FDA im November 2018 und für die EU im September 2019 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Larotrectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care festgelegt. Insbesondere im pädiatrischen Bereich besteht bei Patienten mit einer *NTRK*-Genfusion sogar eine kurative Option bei multimodaler Therapie unter Einschluss von Larotrectinib. Als übergeordnetes Konzept ist „bestverfügbare Behandlung“ eine angemessene Vergleichstherapie. Dabei orientiert sich die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

Wir halten die „bestverfügbare Therapie“ für eine angemessene ZVT. Dabei kann der Einsatz von Larotrectinib auch eine Alternative zu einer mutilierenden Operation oder einer systemischen Therapie mit hohen Nebenwirkungsrate sein.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die einarmigen Studien LOXO-TRK 14001, LOXO-TRK 15002 (NAVIGATE) und LOXO-TRK 15003 (SCOUT).

- LOXO-TRK 14001: Phase I bei Erwachsenen
- LOXO-TRK 15002: Phase II-Basket-Studie bei Patienten >12 Jahre
- LOXO-TRK 15003: Phase I/II-Studie bei pädiatrischen Patienten

Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen. 83% der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, 28% hatten ≥ 3 vorherige Therapien erhalten.

Deutsche Zentren waren an LOXO-TRK 15002 (NAVIGATE) und LOXO-TRK 15003 (SCOUT) beteiligt.

Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 19. Februar 2019.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [15-18].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war sekundärer Endpunkt in den Studien LOXO-TRK 15002 und LOXO-TRK 15003. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in den Studien zu Larotrectinib bisher nicht erreicht. Die Überlebensrate im Gesamtkollektiv lag nach 12 Monaten bei 88%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LOXO-TRK 15002 und LOXO-TRK 15003. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 72%. Die Ansprechraten waren unterschiedlich, auch bedingt durch die kleinen Fallzahlen. Insbesondere bei den Tumorentitäten mit hoher Prävalenz der Genfusion *ETV6-NTRK3* lagen die Remissionsraten sehr hoch, beim infantilen Fibrosarkom bei 92%, bei den Karzinomen der Speicheldrüse bei 88%. Aber auch bei Tumorentitäten, in den *NTRK*-Genfusionen mit niedriger Prävalenz auftreten, wurden hohe Remissionsraten beobachtet. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) lag die Remissionsrate bei 71%.

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Die Remissionen sind nachhaltig. Die Rate von Patienten mit andauernder Remission lag nach 12 Monaten bei 75%. Die progressionsfreie Überlebensrate lag nach 12 Monaten bei 64%, der Median der progressionsfreien Überlebensrate wurde noch nicht erreicht.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde nur in den beiden Studien LOXO-TRK 15002 und LOXO-TRK 15003 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PedsQL und von FACES (Schmerzskala) erfasst.

Das Bild ist insgesamt sehr heterogen. Im Vergleich zum Basiswert zeigen sich nach Beginn der Therapie kurzfristig deutliche Verbesserungen patientenrelevanter Parameter. Nach längerer Verlaufsbeobachtungen zeigen sich auch Verschlechterungen, z. B. im EORTC QLQ-C30.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Larotrectinib (Vitrakvi®) wurde in den uns zur Verfügung stehenden Analysen bei 125 Patienten erfasst, 30% der Patienten waren pädiatrisch. Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 5% der Patienten auf, nicht bei Kindern und Jugendlichen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren (in absteigender Häufigkeit): Fatigue (32%), erhöhte ALT (31%), Schwindelgefühl (30%), erhöhte AST (29%), Obstipation (29%), Übelkeit (26%), Anämie (24%) und Erbrechen (20%). Larotrectinib ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A, ein Induktor von CYP2B6 und ein Inhibitor von OATP1B1. Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter Langzeitexposition von Larotrectinib liegen nicht vor, vor allem liegen keine Daten zu spezifisch pädiatrischen unerwünschten Wirkungen wie Einfluss auf Wachstum, Pubertät und die neurokognitive Entwicklung vor.

4. 4. Bericht des IQWiG

Im Bericht des IQWiG wird vor allem die Heterogenität des Patientenkollektivs und das Fehlen der Kontrollarme thematisiert. Die Schlussfolgerung ist, dass „bei der Betrachtung der vorhandenen Vergleichsdaten für keine der Tumorentitäten ein hinreichend großer Effekt bei einem der patientenrelevanten Endpunkte angenommen werden konnte, der nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnte.“ Ansätze zu einer profunden, differenzierten, Diagnosestellung und Therapie berücksichtigenden Bewertung fehlen in dem Bericht fast vollständig.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Larotrectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [20, 21].

ESMO-MCBS v1.1 Larotrectinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

In klinischen Phase I/II-Studien zu zielgerichteten Arzneimitteln haben pharmazeutische Unternehmen in den letzten 10 Jahren zunehmend molekulare Parameter als Einschlusskriterien gewählt. Dabei wurden unterschiedliche Tumorentitäten in sog. Basket-Studien zusammengefasst. Das führte in den USA im Mai 2017 zur ersten, sog. tumoragnostischen Zulassung des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab bei Patienten mit Nachweis einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität bzw. Defekten in der Mismatch-Reparatur, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors und der Histologie [22]. In der EU ist Pembrolizumab in dieser Indikation bisher nicht zugelassen.

Im September 2019 wurde Larotrectinib (Vitrakvi®) als erstes, primär durch eine molekulare Alteration indiziertes Arzneimittel in der EU zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und Nachweis einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (*NTRK*)-Genfusion zugelassen. Als weiterer *NTRK*-Inhibitor wurde Entrectinib (Rozlytrek™) im Juni 2019 in Japan und im August 2019 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassen, ebenfalls für *NTRK*-Fusionspositive solide Tumoren ohne Organbezug [23].

Die Zulassung von Larotrectinib stellt uns vor neue Herausforderungen, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapieindikation.

Diagnostik

Die Indikation zur Anforderung einer Testung auf Nachweis von *NTRK*-Genfusionen soll zielgerichtet erfolgen. Es gibt zwei patientenrelevante Ziele:

- Bei einigen seltenen Tumorerkrankungen ist der Nachweis des Fusionsgens *ETV6-NTRK3* entscheidend für die exakte Diagnose und sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgen. Bei diesen Patienten ist der Nachweis zudem prädiktiv für den Einsatz eines *NTRK*-Inhibitors [2, 11]. Auch andere *NTRK*-Genfusionen können mit hoher Prävalenz auftreten und pathognomonisch für einen bestimmten Tumor sein [8].
- Die zielgerichtete Testung auf eine *NTRK*-Fusion ist indiziert, wenn bei positivem Testergebnis der Einsatz eines *NTRK*-Inhibitors bei dem jeweiligen Krankheitsbild die bestverfügbare Behandlung im Vergleich mit anderen Therapieoptionen darstellt. Die Testung soll rechtzeitig eingeleitet werden. Das Untersuchungsmaterial soll repräsentativ für den aktuellen Krankheitsstatus sein.
- Die Selektion der geeigneten Methodik zum Nachweis von *NTRK*-Genfusionen hängt von der zu erwartenden Prävalenz, den beteiligten Genen und dem Tumortyp ab [24, 25]. Goldstandard sind RNA-NGS-basierte Verfahren. Die Pan-TRK-Immunhistologie kann bei Tumorentitäten mit niedriger Prävalenz von *NTRK*-Fusionsgenen als vorgeschaltetes Screening-Verfahren eingesetzt werden, Ausnahme sind Hirntumoren aufgrund der hohen Hintergrundexpression von

NTRK im ZNS. Bei Entitäten, in denen eine Multigenanalytik den diagnostischen Standard darstellt, sollen *NTRK*-Translokationen inkludiert werden. Die molekularbiologischen Analysen müssen in die weiteren Schritte der Diagnostik integriert sein.

Therapie

Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen des Patienten und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Die vergleichende Bewertung erfolgt in der Regel nicht tumoragnostisch, sondern auf der Basis von Daten, die im Kontext von Organbezug und Histologie erhoben wurden.

Daraus ergibt sich für die Nutzenbewertung die Problematik des Fehlens direkt vergleichender Studien. Bei der Seltenheit von *NTRK*-Genfusionen wird es diese vergleichenden Studien in absehbarer Zeit nicht geben. Es ist auch fraglich, ob eine Randomisierung ethisch vertretbar ist bei Entitäten mit Remissionsraten von 90%.

NTRK-Inhibitoren sind eine neue, wirksame Therapieoption für Tumorpatienten mit nachgewiesenen, erworbenen *NTRK*-Genfusionen in den Tumorzellen. Die Ansprechraten sind hoch, die Wirkung tritt schnell ein. Allerdings ist die Datenlage noch lückenhaft, bedingt durch die Seltenheit dieser Aberrationen, ihre Heterogenität mit Auftreten in unterschiedlichen Tumorentitäten mit unterschiedlich aggressiver Biologie und durch die kurze Nachbeobachtungszeit der Zulassungsstudien.

Wir empfehlen die Einleitung einer NTRK-Diagnostik bei den geeigneten Patienten spätestens während der letzten leitliniengerechten Therapielinie. Zusätzlich sollten Patienten in einer palliativen Therapiesituation über die Möglichkeit des Vorhandenseins einer NTRK-Fusion informiert werden und die Testung ggf. im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung bereits in einer früheren Therapielinie erfolgen. Die Einleitung einer Therapie mit NTRK-Inhibitoren erfolgt entitätenspezifisch unter Berücksichtigung verfügbarer Therapieoptionen und patientenindividueller Faktoren.

Alle Behandlungen sollten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt oder in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern dokumentiert werden. Register sollen international vernetzt sein und einen Vergleich mit Daten aus krankheitsbezogenen, klinischen Registern ermöglichen. Sie sollen auch Erkenntnisse über primäre und sekundäre Resistenzmechanismen liefern.

7. Literatur

1. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten), und DKG (Krebsgesellschaft). <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>
2. NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie. Positionspapier von DGHO, DGP (Pathologie), GPOH, OeGHO und SGMO, 2020.
3. Church AJ, Calicchio ML, Nardi V et al.: Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Modern Pathology* 31:463-473, 2018. DOI: [10.1038/modpathol.2017.127](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.127)
4. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS: Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* Volume 3, Issue 3, 2010. DOI: [10.1016/j.molonc.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004)

5. Hoda RS, Brogi E, Pareja F et al.: Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology* Volume 75, Issue 2, 2019. <https://doi.org/10.1111/his.13879>
6. Luo V, Lindley SW, Lindley PH et al.: Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland with high-grade histology arising in hard palate, report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 7:9008-9022, 2014. [PMCID: PMC4313953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811111/)
7. Ross JS, Gay LM, Wang K et al.: Comprehensive genomic profiles of metastatic and relapsed salivary gland carcinomas are associated with tumor type and reveal new routes to targeted therapies. *Ann Oncol* 28:2539-2546, 2017. [DOI: 10.1093/annonc/mdx399](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx399)
8. Agaram NP, Zhang L, Sung YS et al.: Recurrent NTRK1 Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors. *Am J Surg Pathol* 40:1407-1416, 2016. [DOI: 10.1097/PAS.0000000000000675](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000675)
9. Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al.: Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 300:539-542, 1982. [DOI: 10.1038/300539a0](https://doi.org/10.1038/300539a0)
10. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC: TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 5:25–34, 2015. [DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765)
11. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al.: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 23:703–713, 2017. [DOI: 10.1038/nm.4333](https://doi.org/10.1038/nm.4333)
12. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M et al.: ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 30:1417-1427, 2019. [DOI:10.1093/annonc/mdz204](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204)
13. Wu G, Diaz AK, Paugh BS et al.: The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nature Genetics* 46:444-450, 2014. [DOI: 10.1038/ng.2938](https://doi.org/10.1038/ng.2938)
14. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka et al.: Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 10:4343, 2019. [DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5](https://doi.org/10.1038/s41467-019-12187-5)
15. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L et al.: Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 19:705–714, 2018. [DOI: 10.1016/S1470-2045\(18\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30119-0)
16. Hong DS, Kummar S, Farago AF et al.: Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients. *J Clin Oncol* 37(Suppl 15):3122, 2019. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3122
17. Drilon AE, DuBois SG, Farago AF et al.: Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with brain metastases or primary central nervous system tumors. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl 15): 2006, 2019. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2006
18. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. /NEJMoa1714448 [DOI: 10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
19. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>
20. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. [DOI: 10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

21. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
22. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>
23. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>
24. Pfarr N, Kirchner M, Lehmann U et al.: Testing NTRK testing: Wet-lab and in silico comparison of RNA-based targeted sequencing assays. Genes, Chromosomes and Cancer 59:178-188, 2020. DOI: [10.1002/gcc.22819](https://doi.org/10.1002/gcc.22819)
25. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al.: NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol 33:38-46, 2020. DOI: [10.1038/s41379-019-0324-7](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Stefan Bielack (Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Pädiatrie 5, D-Stuttgart), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, (Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und KMT mit Sektion Pneumologie, D-Hamburg), Prof. Dr. Stefan Fröhling (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum, D-Heidelberg), Prof. Dr. Michael Hummel (Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, D-Berlin), Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin, Comprehensive Cancer Center, D-Berlin), Prof. Dr. Dr. Sonja Loges (Universitätsklinikum Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und KMT mit Sektion Pneumologie, Institut für Tumorbio-logie, Hamburg), Prof. Dr. Peter Schirmacher (Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Pathologie, D-Heidelberg), Prof. Dr. Albrecht Stenzinger (Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Pathologie, D-Heidelberg), Dr. Cornelis van Tilburg (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, D-Heidelberg), Prof. Dr. Wilko Weichert (TU München, Institut für Pa-thologie, D-München), Dr. Benedikt Westphalen (Klinikum der Universität München, Krebszentrum – CCC München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, D-München) und Prof. Dr. Olaf Witt (Universitäts-klinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Hopp-Kindertumorzentrum, D-Heidelberg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die DGP Deutsche Gesellschaft für Pathologie



Prof. Dr. Gustavo Baretton
Vorsitzender

Für die GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Prof. Dr. Martin Schrappe
Vorsitzender